Ueber die Wirkung

verschiedener

einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfaser.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

SCAN
UNIBAT.
BIBL.

unter dem Präsidium

von

Dr. P. v. Grützner,

o. Professor der Physiologie, Director des Physiologischen Instituts.

Der medicinischen Facultät in Tübingen

vorgelegt von

Hans Breyer,

appr. Arzt aus Künzelsau.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. von Grützner.

Juli 1903.

Ueber die Einwirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfaser.

Von

Hans Breyer, approb. Arzt aus Künzelsau.

(Mit 2 Textfiguren.)

Einleitung.

Bekanntlich sind die Autoren noch nicht darüber einig geworden, wie im Grunde diejenigen Wirkungen des Alkohols aufzufassen sind, welche sich nach aussen unter dem Bilde einer Erregung darstellen. Die Einen sehen in dem trügerischen Bilde der Erhöhung einer Function lediglich die Folge des Fortfalls von Hemmungen, welche im Allgemeinen für den sicheren Ablauf des Handelns nur heilsam seien; und zwar bezeichnen sie diesen Fortfall nicht immer bloss mit dem neutralen Ausdruck der Verminderung des „physiologischen Widerstandes" in gewissen Ganglienzellensystemen[1]), sondern meist direct als Lähmung der hemmenden Apparate.

So stellt Bunge[2]) seiner Behandlung des Alkohols den Satz gesperrt voraus: „Ueberhaupt hat der Alkohol nur lähmende Eigenschaften." Ebenso spricht sich Schmiedeberg[3]) aus, welcher die erregenden Wirkungen des Alkohols, wie lautes und vieles Reden und lebhaftes Agiren, die Vermehrung der Pulsfrequenz, die Turgescenz und Röthung der Körperoberfläche und des Gesichts, sowie das erhöhte Wärmegefühl, nur „Folgen einer beginnenden Lähmung gewisser Hirntheile sein lässt". Auch „gehen nach Schmiedeberg die feineren Grade der Aufmerksamkeit, des

1) Cloetta-Filehne, Lehrbuch der Arzneimittellehre u. Arzneiverordnungslehre, 9. Aufl., S. 253. 1896.

2) G. Bunge, Lehrbuch der physiol. u. pathol. Chemie, 4. Aufl., S. 131. 1898.

3) O. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre, 2. Aufl., S. 25—27. 1883.

Urtheils und der Reflexion verloren, während die übrigen geistigen Thätigkeiten sich noch in normalem Zustande erhalten". Hierdurch werde die Beurtheilung des eigenen Selbst beeinträchtigt und das erregte Benehmen von Leuten erklärt, welche kleine Mengen alkoholischer Getränke genossen haben. Ihnen nachfolgend vertreten die überaus zahlreichen Schriften über den Alkohol — Hoppe[1]) u. A. — diese Auffassung als die zutreffende.

Andere vertreten „noch" den „älteren" Standpunkt, der dem Alkohol wenigstens unter gewissen Umständen eine direct erregende Wirkung zuspricht. So vor Allem Binz[2]), welcher beim Menschen nach Darreichung von 75 ccm Xereswein eine Erhöhung der Athemgrösse auf das Doppelte constatirte, also eine zweifellose Erregung der Athmungscentren, während allerdings die Grosshirnrinde beträchtliche Lähmung erkennen liess.

Auch Rosemann[3]) hält die Lähmungshypothese für eine „stark gekünstelte Auffassung" und die ganze Fragestellung: „nur lähmend oder auch erregend?" für keine glückliche. „Sollte nicht gerade darin das Eigenthümliche der Alkoholwirkung liegen, dass der Alkohol gewisse Theile unserer Grosshirnrinde ausser Thätigkeit setzt oder wenigstens in ihrer Thätigkeit vermindert, dafür aber andere erregt?"

Ebenso glaubte Kräpelin[4]) aus seinen überaus sorgfältigen Untersuchungen folgern zu müssen, dass eine — wenn auch vorübergehende — Steigerung der centralen motorischen Erregbarkeit nach mässigen Gaben alkoholischer Getränke thatsächlich vorhanden ist, und dass man keineswegs die, sagen wir kurz, grössere Lebhaftigkeit nach Alkoholgenuss lediglich auf Lähmung hemmender Apparate zurückführen darf, ein Urtheil, welches, von dem gewandten Experimentator und erfahrenen Psychiater ausgesprochen, sehr schwer in die Waagschale fällt.

Im Gegensatz zu Bunge, Schmiedeberg und Genossen stellt sich auch Kunkel, der dem Alkohol „eine eigenartige somatische

---

1) H. Hoppe, Die Thatsachen über den Alkohol, 2. Aufl., S. 55—72. 1901.

2) C. Binz, Der Weingeist als Heilmittel. VII. Congress für innere Medicin zu Wiesbaden, 1888; und: Ueber den Alkohol als Arzneimittel . . ., Vortrag. Berlin. klin. Wochenschr. 1903 Nr. 3 u. 4.

3) R. Rosemann, Die physiologischen Wirkungeu des Alkohols. Med. Wochenschr. 1900 Nr. 34.

4) E. Kräpelin, Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel S. 173—209, namentlich S. 200. Jena 1892.

Wirkung" vindicirt. „Daraus resultiren dann die günstigen Organempfindungen, deren unbewusstes Zusammenwirken in den Bewusstseinscentren die gehobene, fröhliche Stimmung, das stärkere Selbstvertrauen auslöst. Auf dieser Basis eines unbewusst in dem Körperlichen liegenden Gefühls von Gehobensein des Ich beruht es, dass jedem in das Bewusstseinsfeld auftauchenden Gedanken, jeder Ideenverbindung jene glückliche subjective Färbung anhängt, die gerade dem naiven Naturmenschen den Alkoholzustand so begehrenswerth macht." [1])

Diese Widersprüche lehren, dass in der Frage über die erregende Wirkung des Alkohols auf dem zunächst gangbaren Wege, nämlich dem, die Gaben dem unverletzten höheren Thierorganismus einzuverleiben, nicht ganz leicht eindeutige Resultate zu erlangen sind. Ganz gewöhnlich treten bei ein und demselben Versuch entgegengesetzte Erscheinungen zu gleicher Zeit zu Tage, und selbst an einer bestimmten isolirten Erscheinung ist es schwer festzustellen, an welcher Stelle des complicirten Ablaufs einer Handlung die Wirkung eingesetzt hat.

Es war anzunehmen, dass bei Experimenten an primitiven, wo möglich nervenlosen oder vom Nervensystem losgelösten Organismen bezw. Organen leichter übersehbare Bedingungen vorliegen und eindeutige Ergebnisse liefern würden. Doch hat man, soviel ich mich habe unterrichten können, diesen Weg noch nicht oft eingeschlagen mit Beziehung auf den Alkohol. Ueber den motorischen Froschnerven liegen Untersuchungen vor von Mommsen[2]) und Efron[3]), über den Froschmuskel von Blumenthal[4]) und Scheffer; auf diese Arbeiten werde ich später noch zurückkommen.

Ferner hat neuerdings Rauber[5]) ein Büchlein veröffentlicht, worin „die Rede ist von trunkenen Opalinen und Pilzen, Hydren und Selaginellen, Tänien und Begonien, Nematoden und Mimosen, Regenwürmerm und Pelargonien, Blutegeln und Petunien, Fluss-

1) A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Bd. 1 S. 411. Jena 1899.

2) J. Mommsen, Beitrag zur Kenntniss von den Erregbarkeitsveränderungen der Nerven durch verschiedene Einflüsse, insbesondere durch „Gifte". Virchow's Archiv Bd. 83 S. 273. 1881.

3) J. Efron, Beiträge zur allgemeinen Nervenphysiologie. Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 467. 1885.

4) A. Blumenthal, Ueber die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Pflüger's Arch. Bd. 62 S. 537 ff. 1896.

5) A. Rauber, Wirkungen des Alkohols auf Thiere und Pflanzen. Leipzig, G. Thieme, 1902.

barschen und Solaneen, Axolotln und Hyacinthen“ (S. 88). Darnach hat „alles Protoplasma den Alkohol schon in geringen Verdünnungen als Feind zu betrachten“ (S. 95). (Rauber hat seine Objecte einfach in 2—5—10 %ige Lösungen gesetzt.) Der Werth der Arbeit dürfte daher wohl nicht ihrer Reichhaltigkeit entsprechen.

So bin ich gerne der Aufforderung meines verehrten Lehrers, des Herrn Prof. v. Grützner, nachgekommen, als bequemes Versuchsmaterial zunächst das Flimmerepithel heranzuziehen, und zwar das der Oesophagusschleimhaut von Rana temp. und escul.; dasselbe ist nach Allem, was wir wissen, vom Einfluss des Nervensystems frei, hat eine überraschend selbstständige „vita propria“ und kann verhältnissmässig leicht unter unschädlichen Bedingungen beobachtet werden.

So haben auch schon die ersten methodischen Untersucher des Flimmerepithels, Purkinje und Valentin, diese Bequemlichkeiten wahrgenommen und unter einer grossen Anzahl von Stoffen auch unseren gewöhnlichen Alkohol hinsichtlich seines Einflusses auf das Flimmerphänomen geprüft. Sie hatten sich dabei jedoch nur die Frage gestellt, welcher Concentration es bedürfe, um die Flimmerung aufzuheben, und fanden sie für Alkohol in einer 10 %igen Lösung, welche die Flimmerung in 8 Minuten aufhob; eine 1 %ige sahen sie keine schädliche Wirkung mehr ausüben[1]).

Später hat Engelmann in seiner bekannten Arbeit[2]) u. A. auch Alkohol geprüft und gefunden, dass „Alkohol unter denselben Bedingungen wie Aether“, d. h. wenn die Flimmerbewegung in indifferenten Lösungen langsamer geworden war, die erlahmte Bewegung beschleunige; bei längerer Einwirkung mache er Stillstand, welcher selbst nach mehreren Minuten unter Umständen durch einen Luftstrom aufgehoben werden könne (S. 58).

Die grosse Anzahl von Arbeiten, welche im Uebrigen sich mit der Flimmerbewegung beschäftigen, hat keinen directen Bezug zu meinem Thema und wird im Folgenden nur citirt werden, soweit andere Fragen es nöthig erscheinen lassen.

---

1) Purkinje u. Valentin, De phänomeno generali et fundamentali motus vibratorii continui in membranis cum externis tum internis animalium plurimorum et superionum et inferiorum ordinum obvio. Commentatio physiologica. Vratislaviae 1835; und Valentin in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie Bd. 1 S. 484 ff. Die Prüfungen wurden an Süsswassermuscheln angestellt. „Unionis et Anadontae solius branchiis usi sumus.“ (l. c. p. 72.)

2) Th. W. Engelmann, Ueber die Flimmerbewegung. Leipzig 1868.

Eigene Versuche.

a) Methodisches.

Purkinje's und Valentin's Versuche waren nur in der Absicht unternommen worden, eine ungefähre Orientirung zu ermöglichen. Desshalb benöthigten sie keiner besonderen Vorrichtungen und gaben sich mit den oben erwähnten ungefähren Resultaten zufrieden.

Engelmann hat das Flimmerepithel in seiner „Gaskammer" den Alkoholdämpfen ausgesetzt. So grosse Vorzüge diese Methode besitzt, so ist es doch klar, dass sie ohne sehr complicirte Hülfsapparate feiner abgestufte Dosirungen nicht zulässt. Ich habe sie daher gar nicht erst versucht, sondern von vornherein die Alkohole in wässeriger Lösung angewendet und zunächst die Technik befolgt, welche Weinland[1]) seiner Zeit bei analogen Versuchen im hiesigen Institut erprobt hatte, d. h. die einfache Beobachtung auf ausgehöhltem Objectträger. Aus gewissen Erscheinungen war jedoch bald zu bemerken, dass der Alkohol sich überraschend schnell aus den geringen Flüssigkeitsmengen verflüchtigte und besonders schwache Lösungen schon nach 5 Minuten wirklich harmlos geworden waren. Umrahmung des Deckglasrandes mit Paraff. liquid. änderte daran nicht viel und lässt an Sauberkeit zu wünschen übrig. Auch zeigte es sich, dass die Versuche lange dauern würden (die Weinland-schen verliefen sämmtlich innerhalb einer Stunde), und es ist eine bekannte Thatsache, dass Deckglaspräparate, die in indifferenten Flüssigkeiten wie Serum oder physiologischer Kochsalzlösung einfach ruhig belassen werden, oft schon nach wenigen Stunden die Flimmerung von selbst einstellen, richtiger gesagt: dass in derartigen Objecten in kurzer Zeit Bedingungen geschaffen werden, welche einen fälschlich „spontan" genannten Stillstand hervorrufen, einen Stillstand, der durch Zufuhr frischer Flüssigkeit sofort behoben werden kann.

Daher entschloss ich mich, aus der Noth eine Tugend zu machen und die Präparate mit meinen Lösungen andauernd zu durchspülen. Auf diese Weise kommen stets frische Flüssigkeitsmengen von ein und derselben ursprünglichen Concentration zur Einwirkung, und der erwähnte „spontane" Stillstand bleibt aus.

---

1) G. Weinland, Ueber die chemische Reizung des Flimmerepithels. Pflüger's Archiv Bd. 58 S. 105. 1894.

Zu dem Zweck wurden die Deckgläschen an den vier Ecken mit den bekannten Wachsfüsschen versehen, welche gestatten, das Deckglas so anzudrücken, dass die Objecte zugleich fixirt und doch vor schädlichem Druck bewahrt bleiben. Damit keine Gelegenheit zu capillarer Ansaugung zwischen Objectträger und -Tisch gegeben ist, muss der Objectträger hohl auf dem Objecttische liegen, was ich erreichte, indem ich zu beiden Seiten seiner Lichtöffnung passend geschnittene, 2 mm dicke Glasplättchen mit Klebwachs befestigte. Nach Einstellung der gewünschten Stelle wird der Objectträger mit den Klemmen gehalten. Das Mikroskop wird unter der Säule unterstützt, dass es leicht vornüber neigt. Zwischen Objectträger und Deckglas wird einige Millimeter weit ein zugeschnittener Streifen Filtrirpapier geschoben, der sich, wenn er feucht wird, von selbst an der vorderen Kante des Tisches abwärts krümmt, die oben zugeführten Flüssigkeiten ansaugt und gleichmässig in untergestellte Schälchen abtropfen lässt. Will man besonders rasch durchspülen, so legt man auf den ersten Streifen noch einen zweiten und dritten.

Die Zufuhr der Lösungen kann bei kurzen Versuchen, welche die Dauer von einer Stunde nicht überschreiten und sowieso ununterbrochene Beobachtung erfordern, ganz genügend mit einem Glasstab geschehen, von dem man die Flüssigkeit abtropfen lässt. Dauern aber, wie meist bei unseren Concentrationen, die Versuche viel länger, und hat man eine grössere Anzahl zu gleicher Zeit im Gange, so ist eine automatisch arbeitende Vorrichtung nothwendig, welche erlaubt, die ganze Aufmerksamkeit der Beobachtung zu schenken. Gute Dienste leistet da die Mariotte'sche Flasche; aus ihr führe ich Gummischläuche zu passend gebogenen, in eine abgeschrägte Spitze auslaufenden Ansatzröhrchen. Diesen kann man mit Trägern aus federndem Draht leicht am Objecttische selbst eine Stütze geben und mit der Spitze zum Deckglasrande hin leiten.

Schraubenquetschhähne an den Schläuchen, das Rohr der Mariotte'schen Flasche und deren Aufstellung mehr oder weniger hoch über der Ausflussöffnung[1]) lassen den Zufluss — Neigung des

---

1) Ich fand es nach manchen Misserfolgen am besten, die Niveaudifferenz zwischen Flüssigkeitsstand in der Mariotte'schen Flasche und Höhe des Objecttisches möglichst gering zu nehmen, etwa 2—3 cm. Man braucht dann die Gummischläuche nur wenig zu comprimiren, und es ist ja bekannt, wie schwer es hält, durch einen fast völlig zusammengequetschten Gummischlauch — wie es

Mikroskops, Breite und Zahl der absaugenden Streifen den Abfluss auf's Leichteste regeln. Ich habe gewöhnlich pro Minute 5—8 Tropfen zugelassen.

So gelingt es, wenn keine Ungeschicklichkeiten vorkommen, beliebig lange, also z. B. über 48 Stunden, durchzuspülen, ohne dass Objecttisch oder Objectivlinse (Hartnak Nr. 7) auch nur mit einem Tropfen benetzt werden.

Namentlich aber gestattet diese Anordnung, die Präparate von der ersten Secunde an zu beobachten, ein Umstand, dem ich eine Reihe interessanter Wahrnehmungen verdanke.

Andererseits beschränkt sie die Controle auf eine einzige Stelle; wenigstens erlaubt sie nicht, ausgiebige Verschiebungen des Präparates ohne Störung vorzunehmen. Allein, ich habe nach Beachtung einiger Vorsichtsmaassregeln gerade die Verfolgung einer einzigen ausgewählten Stelle als viel exacter würdigen gelernt. Vor allen Dingen ist es nöthig, von vornherein durchaus nur einen vollkommen intacten, ununterbrochenen Flimmersaum einzustellen, der dem durchspülenden Strom zugekehrt und nicht zu weit vom Deckglasrand weg liegt. Wenn dies erfüllt ist, sieht man häufig schon beim ersten zugeführten Tropfen etwaige kleine Partikelchen hart am Flimmerrand entsprechend dem Zufluss vorbeischwimmen, eventuell auch dicht vor dem Epithel ihren Weg theilen und vor dem Hinderniss nach beiden Seiten hin ausweichen, ein Beweis, dass innerhalb von Bruchtheilen von Secunden die Lösungen an den Ort ihrer Wirksamkeit gelangen können, was übrigens auch viele der Versuche selbst anzeigen. Etwaige Buchten des Epithelbelages werden selbstverständlich übersprungen und bleiben bei schwachen Lösungen relativ lange vollkommen unberührt. Andererseits arbeiten kleine vorstehende Eckchen, wenn sie anfangs noch so lebhaft flimmerten, bald unregelmässig und schlecht, was ohne Zweifel auf das Fehlen des Reizes der „Vorzellen" oder „Oberzellen" zurückzuführen ist. Je länger die Reihe der gesunden Oberzellen, desto normaler erhält sich eine Stelle[1]).

---

bei grosser Niveaudifferenz nöthig wäre — einen minimalen Strom in constanter Stärke zu erhalten. Andererseits gestatten Schraubenquetschhähne eine viel feinere Regulirung als die gewöhnlichen Hähne.

1) P. Grützner, Zur Physiologie des Flimmerepithels. Physiol. Studien; Gratulationsschrift für Valentin. Leipzig 1882. Ferner H. Kraft, Zur Physiologie des Flimmerepithels bei Wirbelthieren. Pflüger's Archiv Bd. 47 S. 196. 1890.

Ferner darf man die Flimmerung nicht an wirklichen Längsschnitten beobachten. Allerdings hat dann „die Schwingungsebene von selbst die gewünschte Lage“ [1]), nämlich senkrecht zur Blickrichtung. Allein, stets habe ich, wenn sich zufällig ein solcher Längsschnitt unter meinen Objecten befand, gesehen, dass bald eine Anzahl von Zellen da und dort stillstanden, während daneben und darunter gelegene noch normal flimmerten (das hat auch Engelmann schon gesehen und beschrieben, l. c. S. 18). Ein solcher Rand ist aber in Bezug auf die Güte der Flimmerung sehr schwer zu beurtheilen. Daher habe ich nie absichtlich solche Längsschnitte hergestellt und nie solche beobachtet; vielmehr kommt Einem, damit man die Schwingungsebene genau in der Ebene des Objectträgers erhält, der günstige Umstand zu Hülfe, dass die Schleimhaut schon intra vitam in Längsfalten und -Wülste genau entsprechend der Flimmerrichtung gelegt ist [2]) und sich auch gerade gemäss diesen Wülsten die Ränder der Schleimhautstückchen von selbst umkrempen, so dass man ohne Zuthun leicht absolut unverletzte, lange und glatte Flimmersäume im optischen Längsschnitt bekommt [3]).

Nach dem Vorgang und der Anweisung von Herrn Professor v. Grützner habe ich die Schleimhaut von unten her präparirt, indem die Pincette die obere Hälfte des in der Mitte quer durchgeschnittenen Magens fasst. Lässt man die abgelöste Schleimhaut glatt über den linken Zeigefinger hängen, so kann man mit der Scheere leicht der Reihe nach über die ganze Breite des Oesophagustheiles [4]) schmale Querstreifen abschneiden, welche dann

1) W. Engelmann, l. c. S. 15.

2) A. Just, Zur Histologie und Physiologie des Flimmerepithels. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1885 Nr. 18.

3) Darauf waren schon Purkinje und Valentin bedacht; sie schreiben (l. c. p. 37): „Cui fini optimam hanc praecipimus methodum: Tunicae, quae vibrat, particula quam exactissime solvatur et ita plicetur, ut superficiei vibranti oppositae dimidiae partes se tangant, vibrans ipsa et superior sit et inferior et margo plicatus ac revolutus, eaque leniter sensimque aquae guttulae immersa hac sub rerum conditione comprimatur. Qua via in margine libero fluxus conspiciuntur exactissime et, quae singula sint monenda, optime dignoscuntur.“ Dieser werthvolle Wink ist aber in der Folge meist unbeachtet geblieben.

4) Ich habe, wie Weinland, nach wenigen Proben ausschliesslich bloss noch den Oesophagustheil benutzt. Im eigentlichen Rachentheil ist die Schleimhaut viel hinfälliger, was vielleicht daran liegt, dass die Submucosa hier dünner ist; daher sind die Präparate aus dem oberen Theil ungleichmässig und unzuverlässig.

unter Wasser bezw. physiologischer Kochsalzlösung in die zur Uebertragung auf den Objectträger bestimmten Stückchen zerkleinert werden (ca. 5 mm im Quadrat). Dabei ist nach dem oben Gesagten keine besondere Sorgfalt nöthig, dass genau in der Längsrichtung geschnitten werde, sondern es genügt, wenn die zweite Schnittführung nur annähernd mit dem Verlauf der Schleimhautwülste zusammenfällt.

Nach der Uebertragung müssen die Präparate in einer geräumigen feuchten Kammer $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang ruhen. Untersucht man sie nämlich unmittelbar nach der Fertigstellung, so findet man dank den mannigfachen Insulten eine ungemein aufgeregte Bewegung, welche erst im Lauf der nächsten Viertelstunden zur Norm zurückkehrt. Begänne man die Versuche schon in dieser Periode, so würde man selbstverständlich irregeleitet werden.

Ausser dieser Methode der dauernden Beobachtung unter dem Mikroskop habe ich noch ein zweites Verfahren zu Rathe gezogen, indem ich die wie sonst angefertigten Schnitte in Schälchen übertrug, welche die zu prüfenden Lösungen in der Menge von 10 ccm enthielten, Schälchen mit aufgeschliffenem Deckel, wie man sie zur Stückfärbung benutzt. Sie wurden in einen Raum von annähernd gleichbleibender Temperatur gebracht und ihre Schnitte etwa von 6 zu 6 Stunden möglichst schonend auf die Güte der Bewegung hin untersucht. — Zu genaueren Bestimmungen ist dieses Verfahren ungeeignet, doch hat es mir gute Dienste gethan, den Zeitpunkt des Absterbens in schwachen Lösungen noch von einer zweiten Seite her zu controliren.

Zur Beurtheilung der Güte der Flimmerung hat man sich häufig an die Schnelligkeit vorbeigeflimmerter Theilchen gehalten. Wird aber nur diese berücksichtigt, so ist sie ein trügerischer Maassstab. Denn die Geschwindigkeit ist ganz verschieden, je nachdem die Theilchen gross oder klein sind, in grösserer oder geringerer Nähe vom Flimmerrand vorbeifliegen, und je nachdem der beobachtete Saum genau mit der Flimmerrichtung zusammenfällt oder einen Winkel mit ihr bildet.

Ich muss den Rath geben, einfach ad hoc möglichst viele Präparate auf die Aenderung ihres Flimmerns hin zu studiren und die verschiedenen Bilder, die sich nach einander zu zeigen pflegen, erkennen und wiedererkennen zu lernen. Man wird alsdann neben Verschiedenheiten in der Strömung (der „Stärke der Flimmerbewegung“ nach Engelmann) solche in der Gestalt und Geschwindig-

keit der von Engelmann so genannten „rückläufigen Reizwelle“ [1]) finden, weiterhin den Zeitpunkt anmerken, wo aus dem homogenen leuchtenden Saume die Andeutung einzelner Cilien erscheint, endlich in späteren Stadien auf Form, Frequenz, Amplitude und Coordination der einzelnen Schläge achten.

Es ist mir nach einiger Uebung leicht geworden, acht Hauptstadien zu unterscheiden und mit Sicherheit jedes Mal wiederzuerkennen; und die Differenz zwischen ihnen ist so gross, dass man bequem zwischen zwei Stufen noch zwei bis drei weitere interpoliren kann. Die gewöhnliche, normale Flimmerung bewegt sich bei dieser Scala zwischen 6 und 7; 8 findet sich nur bei gereizten Epithelien und ist nur selten überschritten worden; bei 4 ist die „rückläufige Reizwelle“ unordentlich, langsam, und die einzelnen Schläge sind im Rückschwung zu verfolgen, wenn auch mit Mühe; bei 2 ist von einer Reizwelle nicht mehr die Rede; die einzelnen Schläge sind leicht zu verfolgen, ziemlich coordinationslos; von 1, wo eben noch kümmerliche Regungen zu constatiren sind, findet ein allmählicher, oft sehr langsamer Uebergang zur Null, zum Stillstand statt.

Dieses Schema gilt indessen nicht allgemein und nach meiner Erfahrung nur von Präparaten, die in indifferenten Medien oder schwachen Alkohollösungen langsam absterben. Anderenfalls ist das Verhalten ein abweichendes, wie jeweils zu erwähnen sein wird.

Wie schon Engelmann angibt, ist der schliesslich eingetretene Stillstand wieder zu beheben. Er führte zu dem Zweck frische Luft zu. Denselben Erfolg hatte es bei meinen Versuchen, wenn die alkoholisirten Lösungen mit physiologischer Kochsalzlösung vertauscht wurden. Ich habe regelmässig diese „Rettungsversuche“ angestellt und es mir angelegen sein lassen, für jede geprüfte Concentration die Zeit zu ermitteln, während welcher man das Epithel unter Alkoholwirkung im Zustande dieses Scheintods halten kann. Waren die Zellen weder durch physiologische Kochsalzlösung noch durch mechanische Reizung, noch durch destillirtes Wasser mehr zu beleben, so habe ich sie, wohl mit Recht, als abgestorben angesehen.

Als indifferentes Medium habe ich nach vielem Probiren eine 0,8 %oige Kochsalzlösung in Leitungswasser gewählt. Eine

1) Engelmann in Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 1 S. 389.

0,6 %ige Lösung in destillirtem Wasser hat sich als nicht-physiologisch herausgestellt, sondern es traten in allen Präparaten nach 12, spätestens nach 24 Stunden Quellungen ein, und man konnte allmählich den Flimmerrand besetzt werden sehen theils mit kleinen, blassen Tröpfchen, theils mit vorragenden, kuglig aufgetriebenen todten Flimmerzellen. Dabei lösten sich immer mehr Zellen los, so dass schliesslich nur noch ein ungeordneter Kugelhaufe übrig war.

Die 0,8 %ige Kochsalzlösung in destillirtem Wasser, welche Dekhuyzen[1]) auf Grund von Gefrierpunktsbestimmungen als isotonisch mit dem Froschblutserum bezeichnet und zur Erhaltung der so empfindlichen Blutplättchen geeignet gefunden hat, war entschieden besser, hat mich aber auch nicht befriedigt, während Lösungen, mit Leitungswasser hergestellt, den Quellungsprocess wenigstens erst gegen Ende des zweiten Tages eintreten liessen.

Ganz grossartig aber conservirt die Ringer'sche Lösung nach dem modificirten Recepte

Aqua dest.	100,00 g
$CaCl_2$	0,02 „
$NaHCO_3$	0,02 „
KCl	0,02 „
NaCl	0,80 „

mit oder ohne den Locke'schen Zusatz von 0,1 % Dextrose. Die Epithelien hielten sich darin bei Schälchenversuchen über fünf Tage auf annähernd normaler Höhe. Leider aber habe ich dieses Ergebniss erst am Schluss meiner Versuche festzustellen Gelegenheit gehabt, wo es zu spät war, sämmtliche Concentrationen noch ein Mal mit dieser Flüssigkeit durchzuprüfen. Künftigen Untersuchern des Flimmerepithels möchte ich jedoch die Ringer'sche Lösung auf's Wärmste empfehlen.

Geprüft habe ich die fünf ersten primären einatomigen Alkohole. Dieselben zeigen bekanntlich in der Stärke ihrer Wirkung auf den höheren Thierorganismus das Richardson'sche Gesetz[2]) — zunehmende Giftigkeit mit Erhöhung des Molekulargewichtes (und des

1) M. C. Dekhuyzen, Ueber die Thrombocyten. Anat. Anzeiger Bd. 19 S. 529.

2) B. W. Richardson, Physiological Research on alcohols. Med. Times and Gazette Vol. 2 p. 703ff., p. 705. 1869: „Weight, caeteris paribus, intensifies action and makes it more prolonged."

Siedepunkts) —; nur der Methylalkohol soll nach verschiedenen Autoren[1]) das Gesetz durchbrechen und giftiger sein als Aethylalkohol. Andere Untersucher[2]) finden dagegen keine Ausnahme von dem genannten Gesetze.

Die Alkohole wurden der 0,8 %igen Kochsalzlösung in äquimolekularen Concentrationen beigemengt, wie das nach den Auseinandersetzungen und Arbeiten Grützner's[3]) jetzt selbstverständlich ist. Die Lösungen jedes Mal nach dem Gewicht herzustellen, wäre zu umständlich gewesen; daher wurden die erforderlichen Gewichtsmengen nach dem specifischen Gewicht bei mittlerer Temperatur (20° C.) in Volumprocente umgerechnet. Hiernach gestalten sich die Concentrationen laut folgender Tabelle:

	Methylalkohol	Aethylalkohol	Propylalkohol	Butylalkohol	Amylalkohol
Molekulargewicht	31,9	45,9	59,9	73,8	87,8
Spec. Gew. (20° C.)	0,796	0,789	0,804	0,810	0,810[4])
5/1 Normal = in Volumprocent.	20,05 %	28,10 %	—	—	—
4/1 „ =	16,04 %	22,48 %	—	—	—
3/1 „ =	12,03 %	16,86 %	—	—	—
2/1 „ =	8,02 %	11,24 %	14,98 %	—	—
1/1 „ =	4,01 %	5,62 %	7,49 %	(9,22) %	(10,80) %
1/2 „ =	2,00 %	2,81 %	3,75 %	4,61 %	(5,40) %
1/5 „ =	0,80 %	1,12 %	1,48 %	1,84 %	2,16 %
1/10 „ =	0,40 %	0,56 %	0,75 %	0,92 %	1,08 %

1) R. v. Jaksch, Der Weingeist als Heilmittel. VII. Congress für innere Medicin zu Wiesbaden 1888 S. 86ff.; ferner Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérim. sur la puissance toxique des alcools. Paris 1879; ferner in Comptes rendus 1875 und 1876. Ebenso die oben angeführten Arbeiten von Efron u. Blumenthal.

2) Joffroy et Serveaux, Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides par la méthode des injections intraveineuses. Application à la détermination de la toxicité des alcools, in: Arch. de méd. expér. et d'anat. path. t. 7. 1895. Diese Arbeit selbst war mir nicht zugänglich. Sie ist referirt in Baer. u. A. G. Baer, Beitrag zur Kenntniss der acuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen. Arch. f. Anat. u. Phys. (Abth. Phys.) 1898 S. 283ff. Ebenso A. Schneegans und J. v. Mering, Ueber die Beziehung zwischen chemischer Constitution und hypnotischer Wirkung. Therap. Monatshefte 1892 S. 327.

3) P. Grützner, Die chemische Reizung von motorischen Nerven. Pflüger's Archiv Bd. 53 S. 92. 1892, und Deutsche med. Wochenschr. Nr. 52, 1893.

4) Man findet vielfach auch andere, ein wenig abweichende Zahlen für die specifischen Gewichte. Ich habe mich an die obigen gehalten. Die etwaigen geringen Abweichungen spielen hier keine Rolle.

b) Verlauf der Versuche und Versuchsergebnisse.

Um nicht durch Aufführung der zahlreichen einzelnen Versuche, welche ich im Sommersemester 1903 im physiologischen Institut in Tübingen anstellte, zu ermüden, setze ich sogleich die Curven meiner Ergebnisse hierher, welche als die wahrscheinlichen Mittelwerthe von zusammen etwa 250 Einzelbeobachtungen gewonnen sind. Die Besprechung der Curven wird Gelegenheit geben, noch eine Anzahl von Erscheinungen zu erläutern, welche keinen graphischen Ausdruck gefunden haben.

Die Curven sind, wie diejenigen von Weinland, so gezeichnet, dass als Ordinate die Güte der Flimmerung nach der oben beschriebenen Scala aufgetragen ist; die Abscisse führt die Zeiteinheiten. Da die Versuche sich bei einigen Concentrationen über 48 Stunden hin erstrecken, andere in 5 Minuten ablaufen, und da ausserdem die erste Minute und die erste Stunde von ganz besonderem Interesse und voll von wechselvollen Erscheinungen sind, war es nöthig, die erste Minute von 10 zu 10 Secunden, die erste Stunde von 10 zu 10 Minuten fortschreiten zu lassen. Darauf folgen als Einheiten (mit derselben Länge) Stunden. Daher die Knicke, welche im Allgemeinen jede Curve an den entsprechenden Uebergängen deutlicher oder weniger deutlich zeigt. — Die Nulllinie bedeutet nach obiger Scala den Stillstand; da derselbe mit dem Tode nicht zusammenfällt, findet sich unter der Nulllinie, in beliebigem Abstand von ihr, eine Parallele für den Zeitpunkt des Todes (†). Im Verlauf des Zeitraums, während dessen sich die Präparate im Zustand des Scheintodes befinden, lässt sich nichts Genaueres über sie aussagen, wenigstens nichts graphisch Darstellbares; der Zeitpunkt des Stillstandes wurde darum mit dem des Todes durch eine gerade Linie verbunden.

Fig. 1 a enthält die Kurven der fünf Alkohole in Fünftel-, Fig. 1 *b* in Zehntel-Normallösung, Fig. 2 *a*, *b*, *c* die Curven von Methyl-, Aethyl- und Propylalkohol je in den verschiedenen durchgeprüften Concentrationen. Zum Vergleich ist in jede Figur der Verlauf der Flimmerung bei Durchspülung mit indifferenter Kochsalzlösung als gestrichelte Linie eingezeichnet.

1. Was auf den ersten Blick in die Augen fällt und befremdet, ist der Anfangsverlauf sämmtlicher Curven: es zeigt sich, dass während der ersten Minute der Alkoholwirkung nahezu jedes Mal eine Depression der Flimmerung eintritt,

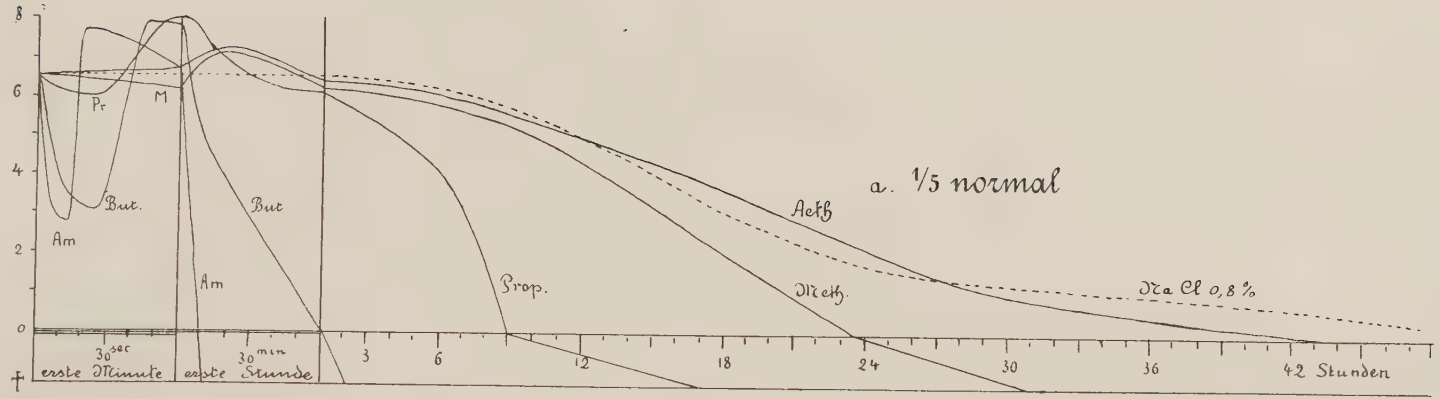
a. 1/5 normal
Pr
M
But.
Am
But
Am
Prop.
Aeth
Meth.
Na Cl 0,8 %
30 sec
erste Minute
30 min
erste Stunde
3
6
12
18
24
30
36
42 Stunden

Fig. 1a.

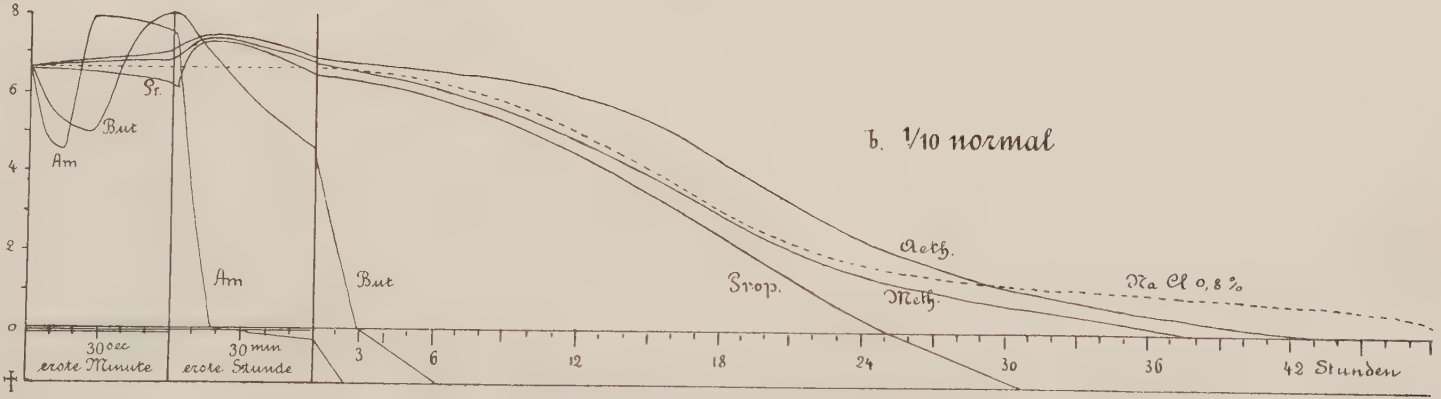
b. 1/10 normal
Pr.
But
Am
Am
But
Prop.
Aeth.
Meth.
Na Cl 0,8 %
30 sec
erste Minute
30 min
erste Stunde
3
6
12
18
24
30
36
42 Stunden

Fig. 1b.

dass sich erst an sie eine Erhöhung der Bewegung anschliesst, und dass endlich als drittes Stadium wieder ein allmähliches Sinken der Thätigkeit erfolgt.

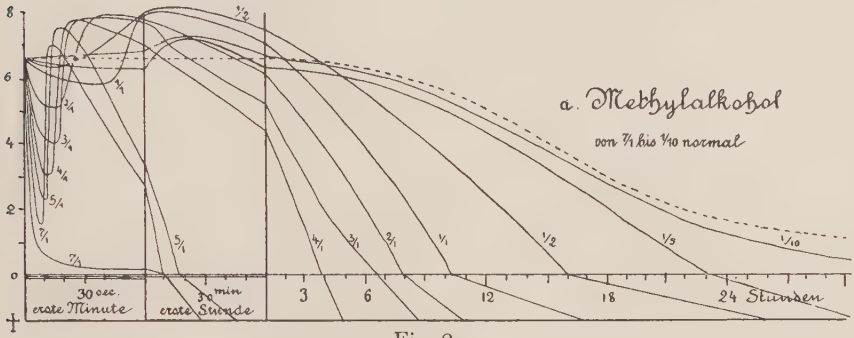

Fig. 2a.

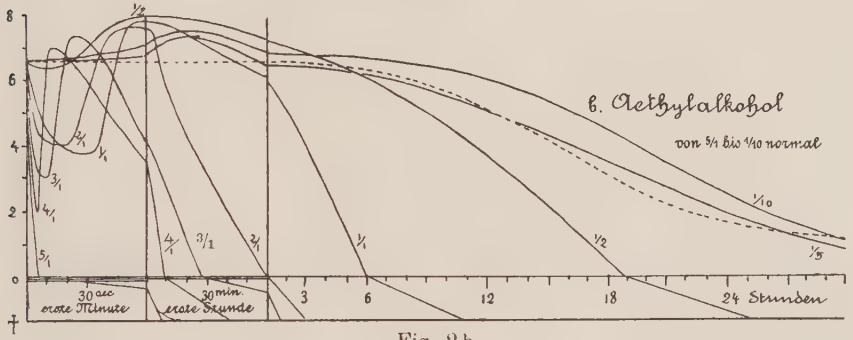

Fig. 2b.

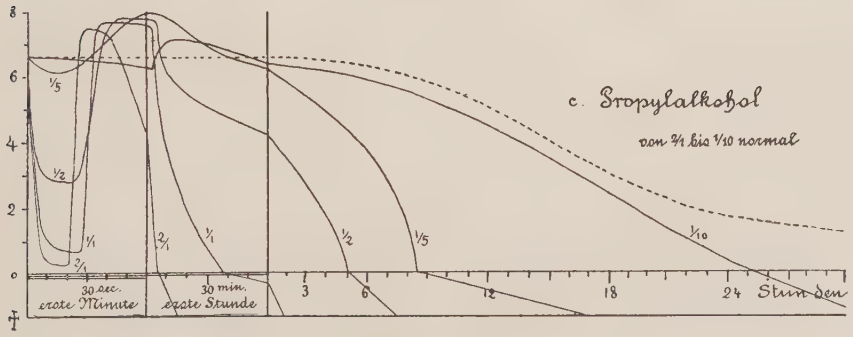

Fig. 2c.

Die Aufeinanderfolge der Erscheinungen tritt mit so grosser Regelmässigkeit zu Tage, Ausnahmen davon haben so offenkundige Gründe des Versagens, dass von Fehlern und Zufälligkeiten keine Rede sein kann.

Ausgeblieben ist diese Anfangsverlangsamung stets bei Methylalkohol $^1/_{10}$ n. (0,4 %) und Aethylalkohol $^1/_{10}$ n. (0,56 %), meist bei Methylalkohol $^1/_5$ n. (0,8 %), Aethylalkohol $^1/_5$ n. (1,12 %) und Propylalkohol $^1/_{10}$ n. (0,75 %), ab und zu bei Propylalkohol $^1/_5$ n. (1,48 %), — leicht verständliche Ausnahmen, da ein Blick auf die Figuren zeigt, dass die depressive Wirkung mit der Abnahme des Molekulargewichts (Fig. 1, *a* und *b*) und der Concentration (Fig. 2 *a*, *b*, *c*) langsamer und weniger intensiv, gemässigter verläuft. Bei den eben angeführten Concentrationen setzt nun die (ebenfalls nur mässige) Erhöhung der Flimmerthätigkeit erst nach 3—5 Minuten sehr langsam und sehr allmählich ein, und so wäre es denkbar, dass eine gewisse Depression auch hier vorher stattfände, aber wegen ihrer Geringfügigkeit nicht bemerkt werden könnte. Jedenfalls habe ich sie bei aller Sorgfalt nicht sehen können, und es ist mir wahrscheinlicher, dass die sonst regelmässige deprimirende Wirkung der Alkohole bei so schwachen Lösungen wirklich nicht zur Ausbildung kommt.

Vier Mal im Ganzen ist sie ausgeblieben und das Epithel sofort im Verlauf von 10—20 Secunden ad maximum gereizt worden bei Methyl- und Aethylalkohol $^1/_2$ n. (2,0 und 2,81 %). Gerade diese Concentrationen sind nach den Curven (Fig. 2 *a* und *b*) die am raschesten und stärksten erregenden; die Dauer der Verlangsamung, welche bis $^1/_1$ n. zugenommen hat, bezw. die Zeit vor dem Ansteigen der Bewegung (welche bei $^1/_5$ und $^1/_{10}$ n. wiederum grösser ist) ist bei den beiden in Rede stehenden Concentrationen am flüchtigsten und muss am schnellsten der maximalen Beschleunigung weichen, — es ist also nicht unverständlich, dass die deprimirende Wirkung hier und da einmal ganz unterdrückt wird.

Auch die Abweichungen vom regelmässigen Verlauf nach der entgegengesetzten Seite zeigen klare Verhältnisse, insofern, als unter sehr durchsichtigen Umständen die Erstverlangsamung sich zum völligen oder nahezu völligen Stillstand steigert, sei es zu einem dauernden, sei es zu einem vorübergehenden. Ja, es kann der Stillstand so rasch, nämlich beim ersten Tropfen der alkoholischen Lösung, erfolgen, dass ich ihn in meinen Protokollen unwillkürlich als „Schreckstillstand“ bezeichnet habe und letztere Bezeichnung auch jetzt noch beibehalten möchte zum Unterschied von dem später eintretenden und den Scheintod einleitenden definitiven „Endstillstand“.

Bei ganz frischen Epithelien habe ich einen Schreckstillstand — eben wahrnehmbare Regungen waren freilich noch vorhanden — nur von Methylalkohol $^7/_1$ n. (28,07 %) gesehen, so zwar, dass ohne offenkundigen Grund bald das regelmässige, den anderen Concentrationen analoge Verhalten, bald Schreckstillstand hervorgebracht wurde; demgemäss sind in Fig. 2*a* beide Modi verzeichnet. Der Schreckstillstand pflegt indessen nicht ganz absolut zu sein, sondern erst etwa zur selben Zeit vollständig zu werden, wo auch bei der anderen Verlaufsart Stillstand eintritt (siehe Fig. 2a).

Nahezu äquiprocentual mit Methylalkohol $^7/_1$ n. ist Aethylalkohol $^5/_1$ n. (28,10 %). Er bewirkt aber stets einen jähen, endgültigen und vollständigen Stillstand, welcher dem Endstillstand der übrigen Concentrationen gleichzusetzen ist (vergl. Fig. 2b).

Sonst, d. h. von den anderen (stärkeren) Concentrationen, ist der Schreckstillstand mit Sicherheit zu erwarten bei Präparaten, welche nicht mehr ganz lebensfrisch sind. So habe ich öfters zu den Versuchen Frösche verwendet, welche 12—24 Stunden vorher anderer Zwecke wegen, z. B. für Muskelversuche, im Institute getödtet und, feucht gehalten, im Keller aufbewahrt worden waren. An den Epithelien dieser Thiere trat ziemlich regelmässig durch die stärkeren Concentrationen eine sofortige Herabsetzung der Thätigkeit auf die Stufe $^1/_2$—$^1/_4$ ein, und dann hielt sich die Thätigkeit entweder auf dieser Stufe bis beinahe zu dem Zeitpunkt, wo bei frischen Objecten der Endstillstand erfolgt; oder man konnte nach 30—40 Secunden klägliche Anläufe bemerken, eine höhere Stufe zu erklimmen, ohne dass dabei die Stufe 2, 3 oder 4 überschritten zu werden pflegte.

Ganz das gleiche Verhalten findet statt bei Präparaten, welche nach der Uebertragung auf den Objectträger mehr als einige Stunden in der feuchten Kammer gelegen, demzufolge etwas erlahmt sind oder gar völligen Stillstand erlitten haben. Wie oben angeführt, lassen sich solche Präparate wieder durch neue Zufuhr indifferenter Kochsalzlösung auf eine normale Stufe der Thätigkeit bringen, doch scheint der Aufenthalt nicht spurlos vorübergegangen zu sein, sondern die Präparate mehr oder weniger empfindlich gemacht zu haben. So habe ich einmal Schreckstillstand erhalten durch Aethylalkohol $^1/_5$ n. (1,12 %) an einem Präparat, das 24 Stunden in der feuchten Kammer gelegen hatte, durch erneute Spülung indessen rasch auf

die Stufe 6 gebracht worden war. An frischen Epithelien erzeugt diese Lösung nicht einmal wahrnehmbare Verlangsamung.

Am schönsten und sichersten kann man sich aber den Schreckstillstand sichtbar machen, wenn man die Präparate erst unter permanenter Alkoholwirkung den regulären Verlauf durchmachen und zum Endstillstand gelangen lässt (zu welchem Ziele man mit Aethylalkohol $^1/_1$ n. etwa nach sechs Stunden kommt), dann indifferente Kochsalzlösung zuführt, wodurch die Flimmerung sofort wieder anhebt und innerhalb weniger Secunden auf die Stufe 8 ansteigt und dann plötzlich wieder den Alkohol einwirken lässt: liegt das Präparat nicht ungünstig zum Deckglasrand, sondern so, wie oben gefordert, so folgt momentaner Schreckstillstand, der nun andauert, bis ihn Kochsalzlösung ebenso momentan wieder löst. So habe ich einmal ein Präparat im Verlauf einer Stunde etliche 20 Mal „kataleptisch" gemacht und wieder geweckt, und es hätte sicherlich noch lange fortgefahren, prompt zu reagiren, wenn mir das Spiel nicht zu langweilig geworden wäre. Zum Beweis dafür, dass es durch die ganze Procedur recht wenig geschädigt worden war, hat es nach dem letzten Auswaschen noch einige Stunden ziemlich gut geflimmert, und ich habe den Versuch abgebrochen, ohne das Ende abzuwarten.

Aethylalkohol ($^1/_1$—$^3/_1$ n.) ist zur Anstellung derartiger Beobachtungen weitaus am geeignetsten. Schon Prophylalkohol, noch mehr die höheren, haben, bis sie Stillstand erzeugen, bereits viel mehr geschädigt als Aethylalkohol; Methylalkohol andererseits greift allem nach langsamer an und macht selten prompt Stillstand. So hatte ich verschiedene Male Parallelpräparate mit Methyl- und Aethylalkohol $^5/_1$ n. (20,05 und 28,10 %) behandelt; bei beiden wurde der Endstillstand durch Kochsalzlösung gelöst und dann zum einen wieder Methyl-, zum anderen Aethylalkohol $^5/_1$ geführt: bei Aethyl sofortiger Schreckstillstand, bei Methyl Stillstand erst nach Verlauf von 1—2 Minuten; darauf erneute Wiederbelebung und nunmehr die Alkohole über's Kreuz zugeführt: dasselbe Object, das vorhin auf Methylalkohol so zögernd reagirt hatte, erfährt durch Aethylalkohol völligen, momentanen Schreckstillstand; das andere, das vorhin augenblicklich kataleptisch geworden, kann der Methylalkohol nur langsam zum Einstellen der Flimmerung veranlassen.

Aus all' dem geht hervor, dass sich auch die Abweichungen vom graphisch dargestellten Verlaufe, die zu beobachten sind, auf's leichteste auf bestimmte Ursachen zurückführen lassen und sich ihrer-

seits einer gewissen Regel fügen, und dass der gezeichnete Verlauf als der normale angesehen werden darf. Ferner lassen die Curven die Regel erkennen: die Depression ist um so tiefer, tritt um so rascher ein und macht um so jäher der nachfolgenden Beschleunigung Platz, je höher die Concentrationsstufe und je grösser das Atomgewicht des Alkohols ist. Die interessante Ausnahme, oder vielmehr die Verschiebung, welche bei Methyl- und Aethylalkohol 1/2 n. in dem sofortigen Eintreten der Erregung stattfindet, ist schon oben (S. 16), berührt worden und wird uns später noch beschäftigen.

Die ganze Erstwirkung der Verlangsamung kam mir natürlich vollkommen unerwartet, und ich habe mit Sorgfalt alles geprüft, was einen Fehler hätte bedingen können. Ich habe mich überzeugt, dass die Zufuhr von indifferenten Kochsalzlösungen zwar, wie oben geschildert, unter Umständen, nämlich wenn das Präparat nach langer Ruhe erlahmt ist, wieder geringe Beschleunigung macht, niemals aber vorher Depression.

Auch Weinland hat bei seinen zahlreichen Versuchen mit Salzen und Säuren vor der etwaigen Beschleunigung nie Verlangsamung gesehen. Eingedenk dessen aber, dass eine solche bei seiner Methode auch hätte unbemerkt bleiben können, habe ich die drei anorganischen Säuren, die Weinland (l. c. S. 126) geprüft und als erregend befunden hat, mit meiner Anordnung nachgeprüft — eine Verlangsamung jedoch nicht gefunden.

Ebensowenig hat Albertoni[1]) bei einer Untersuchung über den Einfluss des Cocaïns auf die Flimmerbewegung über eine Verlangsamung vor der Beschleunigung berichtet.

Es scheint also, dass die in Rede stehende lähmungsartige Erstwirkung etwas den Alkoholen — und vielleicht andern toxikologisch verwandten Stoffen — Eigenthümliches ist.

2. Auf sie folgt, wie die Curven zeigen, rasch die Beschleunigung. Diese erreicht, gute Präparate vorausgesetzt, bei mittleren Concentrationen immer, bei starken fast immer Werthe, welche über der normalen Stufe stehen. Nur an Präparaten, welche im Vergleich zu den angewandten Lösungen verhältnissmässig zu schwach sind

1) P. Albertoni, Wirkung des Cocaïns auf das Protoplasma. Pflüger's Archiv Bd. 48 S. 307. 1891.

oder geworden sind, bleibt sie aber bei geringeren Werthen stehen und macht dann auch rascher dem endlichen Abfall Platz. Sonst werden Werthe bis 8, bei Methyl- und Aethylalkohol 1/2 n. nicht selten Werthe über 8 erreicht. Das ist eine Thätigkeit, welche Engelmann (l. c. S. 22) mit den Worten schildert: „Der Wimpersaum scheint völlig ruhig zu stehen und verräth seine Bewegung nur durch die reissende Strömung, in welche er die ihn bespülende Flüssigkeit mit den darin suspendirten festen Theilchen versetzt.“ (Sonst ist dieses gereizte, überaus kräftige Arbeiten des Epithels nur noch unmittelbar nach der Präparation und der Uebertragung auf den Objectträger gelegentlich zu sehen. Es ist gar keine Rede davon, dass es die ruhige, gewöhnliche Thätigkeit des Epithels darstellt.) Auch erhält diese Concentration die Beschleunigung am längsten aufrecht, während Stillstand und Tod früher eintreten als bei den nachfolgenden schwächeren Concentrationen 1/5 und 1/10 n.

Wiederum ist zu bemerken, ganz analog wie bei der Verlangsamung, dass die Vorgänge um so rapider verlaufen, je grösser die Giftigkeit und Menge der Alkohole ist. Dagegen verhält es sich nicht so in Bezug auf den Betrag der erreichten Beschleunigung; dieser ist vielmehr bei den mittleren Concentrationen am grössten, während stärkere das Präparat auf niedrigerer Stufe zur Umkehr zwingen und rascher der Lähmung unterwerfen.

Bei genauer Prüfung der Präparate auf der Höhe der Flimmerung fällt auf, dass das Aussehen der beschleunigten Action nicht immer dasselbe ist. Entschieden am normalsten, und genau wie Engelmann es schildert, ist es bei den schon mehrmals genannten Concentrationen Methyl- und Aethylalkohol 1/2 n. und Propylalkohol 1/5 n.; ausserdem ohne Besonderheiten bei den schwächeren Lösungen, welche viel weniger reizen. Bei den stärkeren zeigt die rückläufige Welle einen ganz anderen Anblick: sie wird rascher, als sie vor der Alkoholbehandlung war, ferner kürzer, umfasst also weniger Zellen als zuvor, und die Wellenberge und -Thäler sind ausgeprägter. Es ist wahr, dass diese Erscheinung recht deutlich erst im Ablauf des dritten Stadiums wird, allein in den Anfängen kann sie auch schon zu Zeiten wahrgenommen werden, wo die Flüssigkeitsströmung entschieden noch stark beschleunigt ist.

3. Die groben Vorgänge des dritten Stadiums zeigen nun wiederum die Curven sehr anschaulich. Der rasche Abfall der höheren Alkohole und der starken Lösungen der niederen, das all-

mähliche Sinken und die lange Dauer des Scheintodes bei den schwächeren Lösungen ist ja auf den ersten Blick ersichtlich. Während nun aber das langsame Absterben in den schwachen Lösungen und in der indifferenten Kochsalzlösung so vor sich geht, dass die Schläge der Cilien matter und matter werden, und die rückläufige Welle ebenfalls träger fortschreitet, gegen das Ende hin häufig unterbrochen erscheint und schliesslich eine gewisse regelmässige Metachronie nur noch auf kurzen vereinzelten Stellen sichtbar ist, gibt das rasche Absterben ein ganz anderes Bild. Bei Amylalkohol $^1/_5$ n. (2,16 %) z. B. gewinnt die „Reizwelle" bald ein zackiges, zerklüftetes Aussehen, ist nach 5 Minuten schon an mehreren Stellen des Gesichtsfeldes unterbrochen und nach 8 bis 10 Minuten überhaupt nicht mehr zu sehen. Hand in Hand damit geht eine zunehmende Lockerung des epithelialen Verbandes, das einschichtige Epithel verwirft und verschiebt sich, die Zellen werden isolirt und liegen theils schon regungslos, theils noch kräftig schlagend umher. Die Schläge der Flimmerhaare sind bis unmittelbar vor den Tod keineswegs matter, sondern sehr kräftig, ja man möchte sie heftig oder krampfhaft nennen, und erfolgen mit sehr grosser Amplitude. Kleine Theilchen, ja sogar grosse isolirte leblose Zellen oder Protoplasmatropfen, die zufällig an den Wimpersaum zu liegen kommen, werden mit grosser Gewalt ruckweise vorwärts geschleudert, um an der nächsten Zelle, je nach deren Zustand, entweder ruhig liegen zu bleiben oder einen neuen Stoss zu empfangen. Bei den isolirten und noch schlagenden Zellen sieht man, wie zuerst noch alle Cilien synchronisch und synergisch arbeiten, und zwar mit so grossem Effect, dass mit jedem Schlag die ganze Zelle um etwa $^1/_8$ eines Kreises um ihre Achse gedreht wird; dann aber wird rasch die regelmässige Synergie der Schwestercilien undeutlich, und nach einer weiteren halben Minute windet sich um die Zelle (welche häufig schon kugelförmig aufgetrieben ist) eine Anzahl schlangenförmig sich krümmender Haare, ein Anblick, bei dem man unwillkürlich an das Medusenhaupt denkt.

Ausser Amylalkohol $^1/_5$ n. bewirken Butylalkohol $^1/_2$ n. (4,61 %) und Propylalkohol $^2/_1$ n. (14,98 %) diese Art des Absterbens. Amyl- und Butylalkohol erzeugen in diesen Concentrationen solche Veränderungen des ganzen Zusammenhaltes der Schleimhaut, dass ein Rettungsversuch stets vergeblich bleibt (nach völligem Stillstand nämlich; wird die Kochsalzlösung schon früher zugeführt, so kann

man wieder eine beträchtliche, wenn auch nicht dauerhafte Besserung des Zustandes sehen). Propylalkohol hat auch in der genannten Concentration (14,98 %) entfernt keine so tiefgreifenden Störungen des Zellverbandes zur Folge, wesshalb ein Rettungsversuch in der Regel erst erfolglos ist, wenn der Endstillstand 10 Minuten gewährt hat.

Der Stillstand erfolgt bei diesem und den niedereren Alkoholen gewöhnlich ohne nennenswerthe Störung des Wimpersaumes. Es stehen dann gewöhnlich sämmtliche Cilien starr und steif etwas schräg von der Zelle ab, und in diesem Zustand sind die Präparate meist wieder durch einen Rettungsversuch zu mehr oder weniger normaler Flimmerung zu bewegen. Allmählich aber (unter stets fortgesetzter Alkoholzufuhr natürlich) machen sich auch hier die schon früher erwähnten Erscheinungen am Epithel bemerklich: verschiedentlich tritt eine Zelle aus der Reihe hervor, da und dort erscheinen blosse Tröpfchen am Flimmersaum, welche wohl als ausgetretener Zellinhalt zu deuten sind, manchmal wird auch die zuvor ganz scharfe Zeichnung der einzelnen Flimmerhaare verwaschen — alles Zeichen, dass das Präparat im Begriffe ist, wirklich abzusterben, und dass man, um den Zeitpunkt des Todes nicht zu verpassen, jetzt von Zeit zu Zeit einen Rettungsversuch vorzunehmen hat. — Die Beobachtung dieser Anzeichen erspart einem in der Bestimmung der maximalen Dauer des Scheintodes viele vergebliche Mühe, da man sonst bei einem Präparat, welches leicht einen Scheintod von 12 Stunden erträgt, gewiss viel zu früh mit den Rettungsversuchen beginnen würde. Denn wer hätte vermuthet, dass ein Präparat, welches durch Amylalkohol $^1/_{10}$ n. (1,08 %) in 15—20 Minuten, durch Butylalkohol $^1/_{10}$ n. (0,92 %) in 3 Stunden, durch Methylalkohol $^1/_2$ n. (2,00 %) in 16 Stunden zum Stillstand gebracht worden ist, noch 2, 3 bezw. 10 Stunden lang sein unterdrücktes Leben führt? dass ein 28 %iger Aethylalkohol ($^5/_1$ n.) zwar nahezu augenblicklichen Stillstand bewirkt, aber einer Wiederbelebung noch nach viertelstündiger Einwirkung zulässt[1]), und dass 28 %iger Methylalkohol ($^7/_1$ n.) erst nach 10 Minuten die Bewegung aufzuheben, eine Wiederbelebung aber erst nach weiteren 20 Minuten unmöglich zu machen vermag?

Bei den ganz schwachen Lösungen Methylalkohol $^1/_{10}$ n. und

1) Vielleicht ist es nicht uninteressant, daran zu erinnern, dass der Ranvier'sche „Drittelalkohol" der Histologen nicht mehr als 28 Vol.-Proc. Aethylalkohol enthält.

Aethylalkohol $^1/_5$ und $^1/_{10}$ n. ist es mir nicht gelungen, sichere Zahlen für die Dauer des Scheintodes zu ermitteln. Es dauert, wie die Curven zeigen, schon 36—42 Stunden, ehe der Stillstand eintritt, also nicht viel kürzer als bei indifferenter Kochsalzlösung. Schon gegen das Ende dieser Zeit treten die oben beschriebenen Schädigungen ganz gleich wie bei Kochsalzlösung ein, so dass man mit Wahrscheinlichkeit annehmen darf, dass Endstillstand und Tod bei diesen schwachen Lösungen zusammenfallen oder wenigstens zeitlich einander sehr nahe stehen. Die zwischen den Nulllinien und der mit einem † bezeichneten Linie gelegenen (nicht gezeichneten) Curvenstücke müssten also nahezu vertical abfallen. In diesem dritten Stadium zeigt sich noch die interessante Thatsache, dass die Curve für die Zehntelnormallösung von Aethylalkohol länger als 24 Stunden beträchtlich über der Kochsalzcurve läuft. Eine Andeutung davon findet sich schon bei der Fünftelnormallösung desselben Alkohols, während bei allen anderen geprüften Lösungen die Curve nach der längeren oder kürzeren Erregung der ersten Stunde unter die Curve der indifferenten Kochsalzflüssigkeit herabgeht.

Ich habe begonnen, dieser Thatsache nachzugehen und den Alkohol der Flüssigkeit durch Dextrose zu ersetzen. Meine Versuche hierüber sind jedoch nicht bestimmt und zahlreich genug, um zum Vergleich herangezogen werden zu können. Auch macht sich gerade hier der Umstand am störendsten geltend, dass auch die 0,8 %ige Kochsalzlösung in Leitungswasser nicht ganz indifferent ist. Die Folge davon ist die, dass, sobald die Versuche so lange dauern wie diese, die Ergebnisse nie rein sind, sondern stets die nicht völlige Indifferenz der Salzlösung (siehe oben) mitgewirkt hat. Und bei Versuchen mit Ringer'scher Lösung tauchen bei der langen Dauer der Versuche neue andersartige Schwierigkeiten auf, nämlich die Bakterien. Todtes, ihnen zugängliches Material findet sich selbstverständlich in jedem Präparat nach kürzester Zeit, und so sieht man sie schon während des zweiten Tages in zunehmenden Mengen um die Schleimhautstücke herumliegen und sich bewegen. Aseptisch zu experimentiren, wie es Dekhuyzen bei der Untersuchung der Blutplättchen fertig gebracht hat[1]), dürfte hier auf unüberwindliche Schwierigkeiten stossen.

1) Er hat nach vier Wochen noch in der betr. sterilen 0,8 %igen Kochsalzlösung lebende Thrombocyten gehabt.

Daher möchte ich mich hier begnügen, die erwähnte Thatsache als solche zu constatiren und darauf aufmerksam zu machen, dass bei Methylalkohol nichts dergleichen stattfindet. Methylalkohol $^1/_{10}$ n. (0,40 %) kommt zwar, nach der anfänglichen geringen Beschleunigung, an Indifferenz der Kochsalzlösung sehr nahe, ja, man kann sagen, die beiden Curven fallen von der zweiten bis zur dreissigsten Stunde zusammen, besser aber erhält die alkoholisirte Lösung das Epithel nicht.

Dies führt uns zum Richardson'schen Gesetz zurück und fordert auf, die Figuren speciell in dieser Hinsicht noch genauer zu betrachten. Sie lehren, dass für die stärkeren Concentrationen das Gesetz ausnahmslose Geltung hat, namentlich, dass sich auch der Methylalkohol ihm unterordnet.

Es bewirkt also z. B.:

Methylalkohol	$^5/_1$ n.	Stillstand nach	15	Minuten,	Tod nach	weiteren	30	Minuten,
Aethylalkohol	$^5/_1$ n.	„ „	2—3	Secunden,	„ „	„	15	„
Methylalkohol	$^3/_1$ n.	„ „	6	Stunden,	„ „	„	2	Stunden,
Aethylalkohol	$^3/_1$ n.	„ „	25	Minuten,	„ „	„	60	Minuten,
Methylalkohol	$^1/_1$ n.	„ „	10	Stunden,	„ „	„	8	Stunden,
Aethylalkohol	$^1/_1$ n.	„ „	6	„	„ „	„	5	„

Aber bei Halbnormallösungen beginnt sich das Verhältniss zwischen beiden umzukehren, welche Umkehr schon zuvor dadurch sich einleitet, dass die Curven des Aethylalkohols von $^2/_1$ n. an rascher aus einander zu rücken beginnen, als die des Methylalkohols. So liegen etwa auf den Nulllinien der Fig. 2*a* und *b*

zwischen Meth.	$^3/_1$	u.	$^2/_1$	n.	1,5	Stunden;	zwischen Aeth.	$^3/_1$ u. $^2/_1$ n.	30 Minuten,
„ „	$^2/_1$	u.	$^1/_1$	n.	2,5	„ ;	„ „	$^2/_1$ u. $^1/_1$ n.	**6** Stunden,
„ „	$^1/_1$	u.	$^1/_2$	n.	5,5	„ ;	„ „	$^1/_1$ u. $^1/_2$ n.	**12** „
„ „	$^1/_2$	u.	$^1/_5$	n.	8	„ ;	„ „	$^1/_2$ u. $^1/_5$ n.	**12** „

Die Fig. 1*a* und *b* lässt sodann keinen Zweifel mehr bestehen, dass in dieser Verdünnung ($^1/_5$ und $^1/_{10}$ n. = 0,56 und 1,12 %) der Aethylalkohol nicht nur weniger giftig als Methylalkohol wirkt, sondern sogar wahrhaft conservirende Eigenschaften entwickelt, indem er die Lebensthätigkeit der Flimmerzellen über 24 Stunden lang erheblich besser erhält als die indifferente Kochsalzlösung ohne den schwachen Alkoholzusatz. Allerdings geht etwa um die 30. Stunde die betreffende Curve unter die der Kochsalzlösung herunter und schneidet die Nulllinie schon einige

Stunden vor der letzteren, allein dieser Unterschied ist in Anbetracht der übrigen langen Zeiten sehr geringfügig und kann beinahe noch als innerhalb der Fehlergrenzen liegend betrachtet werden. —

Schliesslich möchte ich noch die Bemerkung hinzufügen, dass, wenn man die ganze Schleimhaut in die verschiedenen Alkohole versenkt und sie dann, wie dies Grützner u. A. gethan haben, durch aufgelegte kleine Körperchen auf ihre Thätigkeit prüft, man bei Weitem keine so übersichtlichen und graduell lange nicht so verschiedenen Ergebnisse erhält, als vermittelst der mikroskopischen Methode. Hier kann man so zu sagen jeden einzelnen Mann in seiner Thätigkeit beobachten, da aber nur eine mittlere Gesammtwirkung von vielen Millionen feststellen, deren Thätigkeiten zudem noch zeitlich aufeinander folgen und weit auseinander liegen.

c) Alkoholwirkung auf motorische Nervenstämme.

Ehe ich nun diese Beschreibung der Thatsachen verlasse, um zu deren Deutung überzugehen, möchte ich noch kurz erwähnen, dass ich noch die seiner Zeit von Efron im hiesigen Institute angestellten und oben erwähnten Versuche am motorischen Froschnerven wiederholt habe. Das war wünschenswerth, weil dieselben damals noch mit äquiprocentualen Concentrationen gemacht worden sind, also nicht ohne Weiteres eine reine Vergleichung der verschiedenen Alkohole unter sich zulassen. Im Uebrigen habe ich die Versuchsanordnung nicht geändert; ich suchte also den grössten Rollenabstand zu bestimmen, bei welchem am Ischiadicus-Unterschenkelpräparat noch ein merklicher Tetanus erfolgt.

Im Ganzen habe ich aber am Nerven ein sehr viel weniger handliches Material gefunden als am Flimmerepithel, und so kann ich nur die folgenden Thatsachen durch meine Untersuchungen als gesichert betrachten und anführen:

1. Die Alkohole folgen auch hinsichtlich ihres Einflusses auf den motorischen Nerven dem Richardson'schen Gesetze; Methylalkohol macht bei äquimolekularen Concentrationen keine Ausnahme[1]).

1) Dieser Unterschied zwischen den Efron'schen und meinen Ergebnissen rührt daher, dass Efron, wie gesagt, äquiprocentuale Lösungen mit einander verglichen hat, der Methylalkohol also stark im Vortheil gewesen ist. In Beziehung auf die anderen Alkohole habe ich dieselben relativen Zahlen wie Efron erhalten, nur verliefen meine Versuche erheblich langsamer.

2. Man kann von allen Alkoholen im Anfang ihrer Wirkung eine grössere Leistungsfähigkeit[1]) der Nerven beobachten, d. h. schon durch schwächere Reize dieselben Wirkungen erzielen wie bei Kochsalzlösungen durch stärkere Reize. Die Concentrationen, bei denen dies eintritt, sind aber ungemein verschieden. Die stärksten Lösungen nämlich, bei denen man noch anfängliche Steigerung der Leistungsfähigkeit des Nerven erhalten kann, sind

von Amylalkohol $^1/_{40}$ n. (0,27 %),
von Butylalkohol $^1/_{20}$ n. (0,46 % bis $^1/_{40}$ n. (0,23 %),
von Propylalkohol $^1/_{20}$ n. (0,37 %),
von Aethyl- und Methylalkohol $^2/_1$ n. (11,24, bezw. 8,02 %).

Bei stärkeren Lösungen habe ich bei meiner Anordnung keine Erhöhung der Leistungsfähigkeit mehr gesehen, während allerdings Mommsen sie noch bei 20 %igem Aethylalkohol zwei Minuten lang constatirt hat. Gleich Mommsen habe auch ich bei einer Concentration von 1—2 Volumprocent (Methyl- und Aethylalkohol $^1/_5$ und $^1/_2$ n.) sehr lange, nämlich 10—24 Stunden anhaltende Erhöhung gesehen und wiederum diese bei $^1/_2$ n. viel stärker als bei $^1/_5$ n., also genau wie beim Flimmerepithel; ein Unterschied zwischen Aethyl- und Methylalkohol ist eher im Sinne des Richardsonschen Gesetzes vorhanden.

Der Mängel der von mir benützten Anordnung, welche darin bestehen, dass Leitungsvermögen und Erregbarkeit bei ihr nicht gesondert untersucht werden können, bin ich mir wohl bewusst. Eine genauere Erforschung dieser Verhältnisse vom nervenphysiologischen Standpunkte aus lag aber zunächst nicht in meinem Versuchsplan, sondern es sollte eben nur festgestellt werden, wie die verschiedenen Alkohole die Leistungsfähigkeit jener einfachen Gebilde, nämlich der motorischen Nervenfasern, beeinflussen.

d) Schlussbetrachtungen.

Soll ich nun den Versuch machen, eine Deutung der beobachteten Thatsachen zu geben, so ist das nicht ganz einfach.

Was zunächst die anfängliche Depression betrifft, so habe ich mich in der Literatur nach analogen Angaben umgesehen. Nament-

1) Ich bediene mich absichtlich des allgemeinen Ausdrucks „Leistungsfähigkeit“ statt „Erregbarkeit“, weil in dieser erhöhten Leistungsfähigkeit sowohl die erhöhte Erregbarkeit, wie die erhöhte „Leitungsfähigkeit“ enthalten sein kann.

lich hatte ich gehofft, in Kräpelin's sorgfältigen Arbeiten Diesbezügliches zu finden. Indessen ist leider der Umstand, dass Kräpelin Mittelwerthe berechnet und nur sie anführt, nicht geeignet, ähnliche Erscheinungen, selbst wenn sie sich gezeigt haben sollten, erkennen zu lassen. Einen Versuch indessen habe ich gefunden, der wenigstens äusserlich betrachtet ganz ähnlich den meinen (siehe S. 13) verläuft. Seite 44 des citirten Werkes sagt Kräpelin: „Regelmässig ist der Beginn der Reactionsbeschleunigung schon in dem ersten Mittelwerthe, d. h. während der ersten fünf Minuten, nachzuweisen. Nur in dem Versuche Tabelle II geht zunächst eine Verlängerung der psychischen Zeiten voraus." Indessen ist Kräpelin geneigt, die Erscheinung auf ganz andere Umstände zurückzuführen. — Ferner findet sich bei Additionsversuchen (wo „fast ausnahmslos auf den Genuss des Alkohols sofort, d. h. schon beim nächsten Viertelstundenmittel, eine mehr oder weniger beträchtliche Abnahme der Leistung" folgt) die Angabe (l. c. S. 72 und 73): „Nur O. machte eine Ausnahme, insofern bei ihm schon nach relativ kurzer Zeit die Arbeitsleistung wieder steigt, allerdings nur sehr langsam und bei Weitem nicht zum Anfangswerthe .... Andererseits schnellt bei M. und namentlich bei Ha. gegen den Schluss des Versuchs die Leistung ganz auffallend rasch „wieder in die Höhe". Dieses „wieder in die Höhe Schnellen" bei der einen Versuchsperson und der Anstieg „nach relativ kurzer Zeit" bei der anderen könnte wiederum den Gedanken nahe legen, ob diese Vorgänge mit unserem ersten Stadium in Parallele zu setzen seien und unser zweites und drittes Stadium etwa wegen eines allzu langsamen Ablaufs unbemerkt geblieben sei. Doch muss ich mich selbstverständlich jedes Urtheils darüber enthalten, ob Kräpelin eine solche Auffassung für zulässig oder auch nur für möglich halten würde. Auch darf man nicht vergessen, dass es sich bei den sogenannten „einfachen psychischen Processen" doch in Wirklichkeit immer um ungeheuer complicirte Vorgänge handelt. Schon die mehr oder weniger schnelle Aufnahme des Alkohols von der Magen- und Darmschleimhaut aus ist einer dieser Vorgänge, von den unübersehbaren mannigfachen hemmenden und erregenden Wirkungen des Alkohols in dem gesammten Nerven- und vielleicht selbst in dem Muskelsystem gar nicht zu sprechen. In den Kräpelin'schen und diesen ähnlichen Versuchen, das muss man sich klar machen, erhält man immer nur das jeweilige arith-

metische Mittel aus allen diesen — hemmenden und erregenden — Vorgängen in den verschiedenen Organsystemen[1]).

Mit mehr Recht wäre vielleicht eine andere Untersuchungsreihe von Neumann[2]) heranzuziehen, der bei sorgfältigen Stoffwechselversuchen, wenn eine vorübergehend unzureichende Ernährung durch Alkoholzufuhr calorisch genügend gemacht wurde, zunächst, d. h. 3—4 Tage, noch eine weitere Erhöhung des Stickstoffumsatzes beobachtet hat. Erst nach 3—4 Tagen stellte sich Stickstoffgleichgewicht ein, indem jetzt der Alkohol eiweisssparend wirkte. Den erhöhten Eiweisszerfall hatten ja viele Untersucher schon constatirt; aber erst Neumann's Alkoholperiode war lange genug gewählt, um die hernach eintretende Eiweisssparung sehen zu lassen.

Neumann deutet das so: „Der Alkohol wirkt anfangs in einem nicht daran gewöhnten Körper als Protoplasmagift, d. h. er erzeugt einen vermehrten Zerfall von Körpereiweiss. Sobald aber der Organismus daran gewöhnt ist, hört der nachtheilige Einfluss auf, und der Stoffwechsel verläuft normal" (l. c. S. 31); der Alkohol wird zu einem Nahrungsmittel und spart Eiweiss. Dieser Auffassung schliessen sich unter Anderen Atwater und Benedict, Caspari[3]), Clopat und Rosemann an.

Es fragt sich nun, ob analog dieser Beobachtung die depressive Erstwirkung am Flimmerepithel als die jäh einbrechende Giftwirkung, das Wiederansteigen der Thätigkeit als Folge einer gewissen Gewöhnung an den Alkohol anzusehen ist. Die Steigerung über die normale Thätigkeit hinaus wäre dann der Erregung durch den Alkohol zuzuschreiben, welche erst nach der Ueberwindung der ersten Giftwirkung durch Gewöhnung Platz greifen könne. Die eingetretene Gewöhnung könnte freilich nicht verhindern, dass bei starken Concentrationen schon wieder nach wenigen Secunden die Giftwirkung zur Geltung kommt. —

Ich glaube nicht, dass diese Vorstellung jemand befriedigen wird, wenn sich auch vielleicht nicht viel Positives dagegen vor-

1) Vgl. P. Grützner, Ein Wort über die erregende Wirkung des Alkohols. Mässigkeitsblätter 1903, Aprilheft.

2) O. Neumann, Die Bedeutung des Alkohols als Nahrungsmittel. Arch. f. Hygiene Bd. 36 S. 1. 1899.

3) Vgl. W. Caspari, Alkohol als menschliches Nahrungsmittel. Fortschritte der Medicin Bd. 20 S. 1121. 1903, woselbst auch in sorgfältiger Weise die Literatur über diese Frage verzeichnet ist.

bringen lässt. Denn der Ausdruck „Gewöhnung“ ist zu allgemein und unbestimmt, um einer Polemik eine Handhabe zu gewähren. Indessen liesse sich immerhin die „Gewöhnung“ in unserem Falle etwas näher präcisiren: die Verlangsamung tritt nämlich, wie die Figuren zeigen, besonders in den Vordergrund bei den verhältnissmässig starken Concentrationen von Propylalkohol $^1/_2$ n., Aethyl- und Methylalkohol $^1/_1$ n. ab. Das sind aber Lösungen, welche wohl schon stark wasserentziehend wirken.

Der erste Vorgang also, welcher sofort eintritt, wenn die Präparate von der alkoholischen Flüssigkeit umspült werden, ist der, dass zunächst den Cilien, dann auch dem Zellleib Wasser entzogen wird. Engelmann hat nun ausgeführt[1]), dass unter dem Einfluss der Wasserverarmung Schnelligkeit, Amplitude und Effect der Bewegung sinkt und schliesslich „unter den Erscheinungen der Schrumpfung unter vornübergebeugter Haltung der Wimpern Stillstand eintritt“. Engelmann nennt diesen Zustand „Trockenstarre“ — unser Schreckstillstand wäre also hiernach nichts Anderes als eine Trockenstarre.

Warum aber löst sich diese Starre nach weiterer Zuführung des wasserentziehenden Mittels im Verlauf von einigen Secunden? Das ist schwer zu beantworten. Man könnte eben dann an die stark reizende und erregende Wirkung des Alkohols denken, die nach kurzer Zeit die Oberhand gewinnt, und die Trockenstarre, wie es andere Reizmittel mechanischer und elektrischer Natur nach Engelmann auch thun, beseitigt und überwindet.

So einfach diese Erklärung scheint, so sicher ist sie nicht zutreffend, zum Mindesten nicht ausreichend. Nach den Gesetzen der Osmose dürfte z. B. der auf Wasserentziehung zurückzuführende Antheil an der Verlangsamung der Flimmerbewegung bei Methyl- und z. B. Amylalkohol $^1/_5$ n. nicht nennenswerth verschieden sein. Thatsächlich ist aber beim Holzgeist in dieser Verdünnung von einer Verlangsamung oder einem Schreckstillstand nichts zu sehen, während die äquimolekulare Amylalkohollösung eine tiefe Depression mit rapidem Verlauf zur Folge hat. Ferner verlaufen meine Curven für die Normallösungen von Methyl-, Aethyl- und Propylalkohol in einer Art, die gar keinen Vergleich gestattet mit der von Weinland erhaltenen Curven für die isotonischen Halbnormallösungen, z. B. der Haloidsalze (l. c. S. 114).

1) In Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 1 S. 398.

Ebensowenig also, wie nach Weinland äquimolekulare, isotonische Lösungen verwandter chemischer Stoffe identische Wirkungen auf die Flimmerzellen ausüben, ebensowenig reichen zur Erklärung der von mir beobachteten (verlangsamenden) Erstwirkung der Alkohole und ihrer sonstigen, eigenartigen späteren Wirkungen Diffusionsvorgänge aus. Ich glaube, man kann vorerst nicht mehr sagen, als dass sich mit der erregenden Alkoholwirkung, die ich als zweites Stadium beschrieben habe, noch ein Einfluss zu kombiniren pflegt, der ganz kurze Zeit im entgegengesetzten Sinne wirkt, wie ja schliesslich auch die erregende Wirkung schneller oder langsamer in die lähmende übergeht. Das sind eben die specifischen Giftwirkungen des Alkohols auf das Flimmerepithel, eine anfängliche, ganz kurz dauernde lähmende, eine lange dauernde erregende und schliesslich eine noch länger dauernde lähmende, die zum Tode führt oder führen kann.

Vollkommen sicher ist, dass die Beschleunigung des zweiten Stadiums als echte Erregung aufgefasst werden muss, namentlich wenn man die Thatsache bedenkt, dass sie als Primärwirkung in gleicher Weise sogar auch bei Stoffen festgestellt ist, welche in praxi vorwiegend oder ausschliesslich als Narkotica Anwendung finden; so wurde sie, wie oben erwähnt, vom Cocaïn (beim Flimmerepithel) beobachtet. So zeigt sie sich in ähnlicher Weise beim Atropin, Morphin, Chloroform u. s. w. in den Anfangsstadien ihrer Wirkung.

Für das dritte Stadium, das der endgültigen lähmenden Giftwirkung, fragt es sich, ob wir das merkwürdige Resultat, dass Aethylalkohol in Halb-, Fünftel- und Zehntelnormallösungen weniger giftig wirkt als Methylalkohol, in Parallele setzen sollen mit den früher genannten Angaben von R. v. Jaksch und Dujardin-Beaumetz u. Audigé. Ersterer Autor hat indessen die Angabe offenbar nicht auf Grund eigener Versuche gemacht, sondern aus der letztgenannten Quelle herübergenommen. Dujardin-Beaumetz u. Audigé haben das toxische Aequivalent, die „dose toxique limite“ bestimmt, d. h. die Menge des Alkohols, welche in Verdünnung mit Glycerin bei subcutaner Injection pro Kilogramm Körpergewicht des Versuchsthieres erforderlich ist, um in 24—36 Stunden unter stetem Fallen der Temperatur das Thier zu tödten. Sie haben dabei als toxisches Aequivalent des Methylalkohols 7,0 g, des Aethylalkohols 7,15 g ge-

funden und daraus die grössere Giftigkeit des Methylalkohols geschlossen. Nun ist der Unterschied gewiss kein grosser, zumal wenn andererseits Joffroy u. Serveaux für Methylalkohol 25,25 g, für Aethylalkohol 11,7 g gefunden haben. Allein es ist hierbei überhaupt anzumerken, dass der Vergleich in dieser Art nicht zulässig ist. Es ist klar, dass auch bei diesen Versuchen äquimolekulare Mengen mit einander verglichen werden müssen, dass also vier Theile Methylalkohol mit 5,62 Theilen Aethylalkohol auf eine Stufe gesetzt werden müssen. Und wendet man dies auf die von Dujardin-Beaumetz u. Audigé erhaltenen Werthe an, so findet man, dass 7,0 g Methylalkohol mit 9,8 g Aethylalkohol, oder 7,75 g Aethylalkohol mit 5,53 g Methylalkohol in Vergleich zu stellen sind — dass also in Wirklichkeit die von jenen Forschern erhaltenen Zahlen das Richardson'sche Gesetz bestätigen, wie man es gar nicht schöner wünschen kann.

Aus eben demselben Grunde sind wohl auch die Efron'schen Versuche scheinbar zu Ungunsten des Methylalkohols ausgefallen, wie schon oben ausgeführt worden. Alle die übrigen zahlreichen Untersucher der Frage, mit alleiniger Ausnahme von Blumenthal, sind übereinstimmend zu dem Ergebniss gekommen, dass zur Herbeiführung eines bestimmten Grades acuter Intoxication in der Regel mehr vom Methylalkokol erforderlich ist als vom Aethylalkohol. Auch Pohl[1]) kommt zu diesem Resultate. Dagegen hat er gefunden, dass der Methylalkokol, oder unbekannte Umwandlungsproducte von ihm, um Tage länger im Körper verbleiben, ehe die Ausscheidung in Form von Ameisensäure erfolgt. Daher folgte auf die einmalige Intoxication lang andauernde Somnolenz, und die Folgen wiederholter Darreichung auch kleiner Gaben waren viel tiefgreifender und viel verderblicher als selbt beim Amylalkohol, welcher offenbar gleich dem Aethylalkohol schneller aus dem Körper entfernt wird.

Dürfen wir die Verschiebung zu Ungunsten des Methylalkohols, die sich von der Halbnormallösung an einstellt, so auffassen, dass bei kurzer Versuchsdauer, also bei starken Concentrationen, diese Nachwirkungen nicht Zeit haben sich zu entwickeln, während bei verzögertem Verlauf, also bei den schwächsten Lösungen, auch beim Flimmerepithel Gelegenheit zur Bildung jener Zwischenproducte oder

---

1) J. Pohl, Ueber die Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols im Thierkörper. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 31 S. 281. 1893.

anderweitiger und noch unbekannter Schädlichkeiten gegeben ist? Ich halte es nicht für unmöglich.

Die auffallende günstige Wirkung des schwachen Aethylalkoholzusatzes zur Kochsalzlösung ist vielleicht als „assimilatorische Erregung“ im Sinne Hering's[1]) aufzufassen, auch für das Flimmerepithel ist dieser verdünnte Alkohol eine Art Nahrungsmittel. Da schliesslich der Alkohol auf das Flimmerepithel, die motorische Nervenfaser und wie die Untersuchungen von Blumenthal und von Scheffer[2]) gezeigt haben, auch auf die Muskelfaser anfänglich erregend und erst später lähmend wirkt, so ist es sehr wahrscheinlich, dass dasselbe auch für die Ganglienzellen des Hirns gelten wird.

Zum Schlusse möchte ich noch meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. v. Grützner, für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung und das Wohlwollen, welches ich bei den Versuchen erfahren durfte, meinen innigen Dank aussprechen.

---

1) E. Hering, Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. In „Lotos“ Bd. 9. Prag 1888.

2) J. C. Th. Scheffer, Ergographie van de geisoleerde Kikvorschspier, Ondersoekingen der Utrechtsche Hoogeschool 1899, S. 243.

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.

VITA.

Ich wurde am 19. Aug. 1879 zu Künzelsau als Sohn des Malers G. Breyer geboren, besuchte bis zum 14. Jahre die dortige Realschule, dann das K. Realgymnasium in Stuttgart. Im Sommer 1897 bestand ich dort die Reifeprüfung, studierte im Wintersemester 1897/98 an der Universität Tübingen Naturwissenschaften, seit Ostern 1898, wo ich die griechische Ergänzungsprüfung ablegte, an der hiesigen Universität Medicin. Im Frühjahr 1900 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab; October 1902 begann ich die ärztliche Staatsprüfung, die im Februar des Jahres 1903 zu Ende ging.